

ОБЪЕДИНЕННЫЙ  
ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНЫХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ  
ДУБНА

Ф 716

18-87-598

Г.Н.Флеров, Т.И.Мамонова, Н.Ф.Каржавина,  
О.Л.Орелович, Г.Н.Акапьев, Е.М.Файнгерш,  
В.А.Щеголев, В.И.Кузнецов, И.Е.Ларионова,  
Г.И.Лукомский,<sup>1</sup> М.Г.Павлютенков,<sup>1</sup> Б.В.Мчедlishvili<sup>2</sup>

ИССЛЕДОВАНИЯ  
ЗАГРЯЗНЕННОСТИ АМПУЛИРОВАННЫХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ,  
МЕХАНИЧЕСКИМИ МИКРОПРИМЕСЯМИ  
С ПОМОЩЬЮ ЯДЕРНЫХ ФИЛЬТРОВ

Направлено в журнал "Хирургия"

<sup>1</sup> 1-й Московский медицинский институт

<sup>2</sup> Институт кристаллографии АН СССР, Москва

1987

Как известно из зарубежной и отечественной литературы, при внутривенной терапии и переливании крови в организм больного вместе с лекарственными препаратами могут вноситься инородные механические включения, загрязнения. Источниками загрязнений могут быть упаковки для крови, лекарственных препаратов, системы и трубки для переливания, иглы, баллоны шприцов. В лекарственных препаратах, предназначенных для внутривенного введения, были обнаружены посторонние частицы и частицы материалов упаковки. Это главным образом стекло, а также вата, резина, чешуйки лака, целлюлоза, льняные волокна, кристаллы соли, микроорганизмы [1-6].

Имеются обширные сведения о потенциальной опасности и вредном воздействии на организм таких загрязнений. Оценки, основанные на счёте частиц, показывают, что в зависимости от количества жидкости, введённой во время интенсивной внутривенной терапии, пациент может получить от ста тысяч до двух миллионов частиц с диаметром более одного микрона. Более поздние исследования показали, что в процессе 24-часовой интенсивной терапии может быть введено по меньшей мере два миллиона частиц, больше 3/4 которых попадают за счёт манипуляции с системой вливания. Экспериментально установлено, что попадание в кровеносную систему инородных частиц размером более 5 мкм приводит к закупориванию капилляров. Осложнения проявляются в виде флебитов, головной боли, аллергических реакций, воспаления сосудов и атеросклероза [10-14].

Попавшая в организм парентеральным путём (при инъекции, инфузии), нерастворимые загрязнения и микроорганизмы могут вызывать патологические изменения в структуре тканей и внутренних органов. Особенно настораживает, что введение в организм механических микропримесей не только приводит к патологическим последствиям, но в ряде случаев и к летальному исходу. При вскрытии трупов больных [8], которые получали продолжительную внутривенную терапию, было обнаружено закупоривание сосудов, и это рассматривается как доказательство хронической фиброзной пневмонии, при которой в лёгких были обнаружены осколки стекла и целлюлозные волокна.

Наличие частичек силикона, поливинилхлорида, каучука, выпадение в осадок потенциально токсичных химических веществ, адсорбция лекарств пластиковыми контейнерами [7,8,15-21], изменение pH, неэффективность применения антибиотиков и антисептиков [9,10] показывают, что эти явления - результат введения частиц, а не внесения бактериальной инфекции. Поэтому среди требований, предъявляемых к

Объединённый институт  
научных исследований  
БИБЛИОТЕКА

инъекционным растворам, основным, наряду со стерильностью, является отсутствие посторонних механических примесей.

Растворы для парентерального введения лекарств, как правило, имеют стеклянную упаковку. Частицы стекла остаются в ампулах при их изготовлении, а также попадают в лекарства при их транспортировке в результате скалывания с поверхности стеклянной упаковки.

Использование вместо стеклянных пластиковых контейнеров не облегчило проблему очистки лекарственных препаратов. Частицы пластика также попадают в препараты крови при хранении её в пластиковых контейнерах, а также из трубок систем переливания [15,16,19-21]. Организмом эти частицы не перерабатываются. Наблюдалась их воздействие на изменения в антителах, кардиотоксичность. При исследованиях больных частицы пластика были обнаружены в почках, сердце, мозге, селезёнке, лёгких [17-21].

Таким образом, собран обширный материал, показывающий необходимость введения дополнительной очистки лекарственных препаратов и оборудования, применяемых при внутривенной терапии и переливаниях.

С использованием техники фильтрации через ядерные фильтры, как эффективного средства очистки от микропримесей, нами проверены на загрязнённость механическими включениями различные лекарственные препараты отечественного и зарубежного производства.

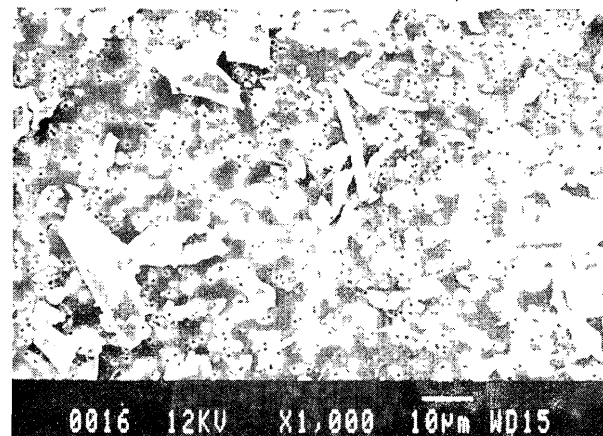
Для контроля были взяты следующие инъекционные препараты в стеклянных ампулах:

- 1) дистиллированная вода для инъекций,
- 2) физиологический раствор - 0,9% NaCl,
- 3) хлористый кальций - 10%,
- 4) глюконат кальция,
- 5) глюкоза - 40%,
- 6) эуфиллин - 24%,
- 7) панангин,
- 8) кофеин,
- 9) димедрол,
- 10) коргликен,
- 11) альбумид.

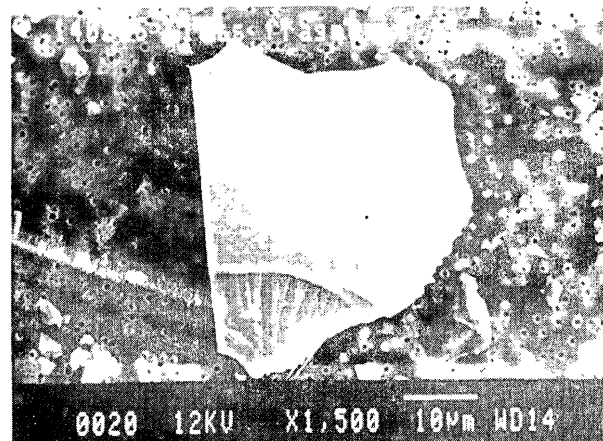
Наибольшее количество экспериментов было проведено на различных партиях дистиллированной воды для инъекций.

#### Методика эксперимента

Стеклянные ампулы с лекарственными препаратами вскрывались расплаиванием и принятым в медицинской практике способом - прочерчивание и слом кончика ампулы. Препарат через иглу набирался в баллон шприца, предварительно тщательно промытого. Затем на шприц надевалась насадка с фильтровальным материалом - "ядерным фильтром". Объём исследуемого препарата в каждом опыте составлял 10мл. В экспериментах использовались ядерные фильтры с диаметром пор 0,08, 0,2, 0,4, 0,6, 1,0мкм. Лекарственный препарат продавливался через фильтр с помощью шприца, после чего образец фильтра с осадком подсушивался и просматривался на растровом электронном микроскопе JSM 840.



0016 12KV X1,000 10µm WD15



0020 12KV X1,500 10µm WD14

Хорошая контрастность изображения позволяла увидеть на поверхности фильтра различные механические включения, содержащиеся в препаратах (см. фото). Для подсчёта частиц просматривалось несколько десятков полей зрения, каждое из которых составляло  $1,3 \cdot 10^3 \text{ мкм}^2$ . Выбор полей зрения осуществлялся случайным образом. На каждом поле зрения подсчитывалось число частиц. Частицы выбирались только те, которые имели форму, характерную для осколков стекла, представлявших основную массу механических примесей. Суммарная статистика в каждом опыте составляла 200–300 частиц. Полученное число частиц нормировалось на всю рабочую площадь фильтра и объём профильтрованного лекарственного препарата.

В результате проведённых экспериментов (около 100 опытов) установлено, что во всех проверенных лекарственных препаратах из разных партий присутствуют посторонние механические примеси. Концентрация осколков стекла колеблется в пределах 5000 – 30000 частиц на 1 мл. (табл. I). Весовая концентрация стекла в препаратах составляет в среднем 0,5 мкг/мл.

Табл. I. Данные загрязнённости механическими частицами дистиллированной воды для инъекций из 10 проверяемых серий.

№ серии	Концентрация частиц в 1 мл
1	7600
2	7000
3	8500
4	12400
5	10900
6	21700
7	28900
8	25700
9	16100
10	11400

Определялось также распределение частиц по их максимальному размеру. Суммарные данные приведены на рисунке I. Видно, что наши данные практически не отличаются от данных, полученных в работе [22].

Было установлено, что основная часть (80%) наблюдаемых загрязнений действительно является стеклом. Это было подтверждено при сравнении элементного состава отфильтрованного осадка и материала ампулы, который определяли рентгенофлуоресцентным анализом по имеющимся в стекле примесям циркония и стронция.

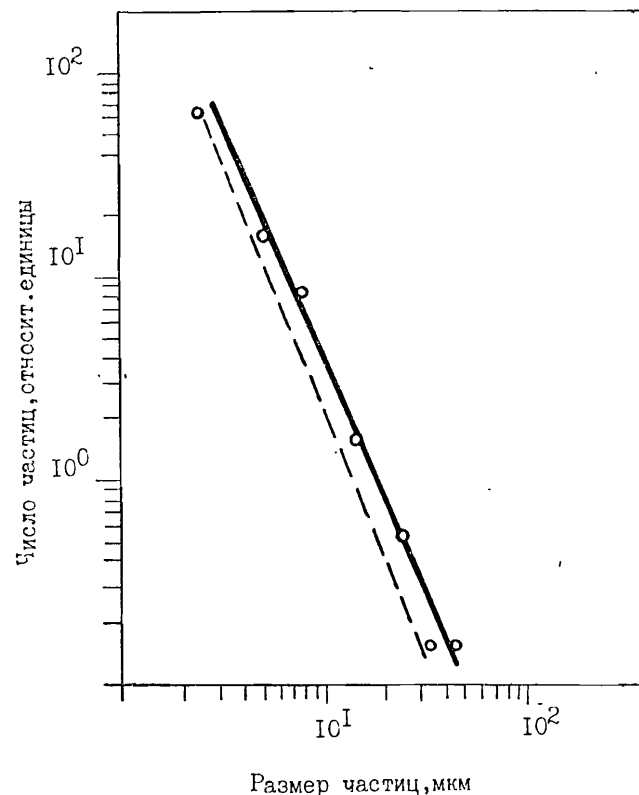


Рис. I. Распределение частиц по их наибольшему размеру:  
 о — данные настоящей работы,  
 --- по данным работы [22].

В данном эксперименте исключалась возможность загрязнения препарата непосредственно при вскрытии ампулы (способом, принятым в медицинской практике) и расплаивании. Сравнение показало, что и в том, и в другом случае наблюдаемая концентрация осколков в препарате практически не отличалась.

Анализ дистиллированной воды для инъекций из пластиковых контейнеров показал, что частички пластика присутствуют в препаратах в концентрации 10000 частиц/мл размером более одного микрона и примерно такое же количество — менее микрона.

Таким образом, проведённые исследования показали, что лекарственные препараты для инъекций содержат большое количество механических микропримесей.

Медицинские исследования последствий попадания механических примесей в жизненно важные органы человеческого организма, проведённые в таких развитых странах, как США, Япония, Австралия и др., свидетельствуют о крайней опасности такого заражения. Поэтому проблеме очистки инъекционных препаратов в этих странах уделяется особое внимание. Наиболее эффективным средством предупреждения является применение специальных фильтров-насадок на шприцы и катетеры, которые широко внедрены в медицинскую практику.

Несомненно, что подобные шприцы-насадки с е в е р ш е н н о н е о б х о д и м о применять и в советском здравоохранении. Использование для этих целей ядерных фильтров показало их высокую эффективность.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Maki D.G., Goldmann D.A., Rhame F.S. Infection control in intravenous therapy.-Ann. Intern. Med. 1973; 79: 6-8.
2. Turco S.J., Davis N.M. Particulate matter in intravenous infusion fluids-phase 3.-Am. J. Hosp. Pharm. 1973; 30: 611-615.
3. Myers J.A. Millipore infusion filter unit: interim report of clinical trial.-Pharm. J. 1972; 208: 547-549.
4. Mehrkens H.H., Klaus E., Smitz J.E. Möglichkeiten materieller Verunreinigungen durch Zusaizinjektionen. In: Mehrkens H.H. ed. Klinische Anesthesiologie und intensiv Therapie. Band 14. Berlin: Springer-Verlag, 1977.
5. Draftz R.G., Graf J. Identifying particle contaminants. Bull. Parent Drug. Assoc. 1974; 28: 1.
6. Whitlow R.J., Needham T.E., Luzzi L.A. Generation of particulate matter in large-volume parenteral containers.-J. Pharm. Sci. 1974; 63: 1610-1613.
7. Petrick R.J., Loucas S.P., Cohl J.K., Mehl B. Review of current knowledge of plastic intravenous fluid containers.-Am. J. Hosp. Pharm. 1977; 34: 357-362.
8. Garvan J.M., Gunner B.W. The harmful effects of particles in intravenous solutions.-Med. J. Aust. 1964; 2: 1-6.
9. Lowe G.D. Filtration in intravenous therapy. Part 1. Clinical aspects of IV fluid filtration.-Aust. J. Hosp. Pharm. 1981; 11: 523-530.

10. Dorris G.G., Bivins B.A., Rapp R.P. et al. Inflammatory potential of foreign particulates in parenteral drugs. -Anaesth Analg. Curr. Res. 1977; 56: 3.
11. Wilmore D.W., Dudrick S.J. An in-line filter for intravenous solutions.-Arch. Surg. 1969; 99: 462-463.
12. Duma R.H., Warner J.F., Dalton H.P. Septicemia from intravenous infusions.-N. Engl. J. Med. 1971; 284: 257-260.
13. Lindberg D.A.B., Lucas F.V., Sheagren J., Malm J.R. Silicone embolization during clinical and experimental heart surgery employing a bubble oxygenator.-Am. J. Pathol 1961; 39: 129-144.
14. Leong A.S.-Y., Disney A.P.S., Gove D.W. Spallation and migration of silicone from blood-pump tubing in patients on hemodialysis.-N. Engl. J. Med. 1982; 306: 135-140.
15. Laeger R.J., Rubin R.J. Migration of a phthalate ester plasticizer from polyvinyl chloride blood bags into stored human blood and its localization in human tissues.-N. Engl. J. Med. 1972; 257: 1114-1118.
16. Lawrence W.H., Autian J., Misra P.K. Cardioactive substances leached from a commercial hemodialysis set.-N. Engl. J. Med. 1975; 292: 1356.
17. Neergaard J., Nielsen B., Faurby V. et al. On the exudation of plasticizer from PVC hemodialysis tubings. Nephron 1975; 14: 263-274.
18. Jacobson M.S., Kevy S.V., Grand R.H. Effects of a plasticizer leached from polyvinyl chloride in the subhuman primate: a consequence of chronic transfusion therapy.-J. Lab. Clin. Med. 1977; 89: 1066-1079.
19. Bommer J., Rit Z.E., Andrassy E. Necrotizing dermatitis resulting from hemodialysis with polyvinyl chloride tubing.-Ann. Intern. Med. 1979; 91: 869-870.
20. Petersen M.C., Vine J.H., Ashley J.J., Nation R.L. Leaching of a contaminant into the contents of disposable syringes. -Aust. NZ J. Med. 1981; 11: 208-209.
21. The Medical Journal of Australia, October 2, No.7, 1982. Particulate contamination in intravenous therapy and extracorporeal systems.
22. Inwar B. Bikhazi et al. -Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 66, No. 2, 181 (1977).

Рукопись поступила в издательский отдел  
27 июля 1987 года.

НЕТ ЛИ ПРОБЕЛОВ В ВАШЕЙ БИБЛИОТЕКЕ?

Вы можете получить по почте перечисленные ниже книги, если они не были заказаны ранее.

Д3,4-82-704	Труды IV Международной школы по нейтронной физике. Дубна, 1982.	5 р.00 к.
Д7-83-644	Труды Международной школы-семинара по физике тяжелых ионов. Алушта, 1983.	6 р.55 к.
Д2,13-83-689	Труды рабочего совещания по проблемам излучения и детектирования гравитационных волн. Дубна, 1983.	2 р.00 к.
Д13-84-63	Труды XI Международного симпозиума по ядерной электронике. Братислава, Чехословакия, 1983.	4 р.50 к.
Д2-84-366	Труды 7 Международного совещания по проблемам квантовой теории поля. Алушта, 1984.	4 р.30 к.
Д1,2-84-599	Труды VII Международного семинара по проблемам физики высоких энергий. Дубна, 1984.	5 р.50 к.
Д10,11-84-818	Труды V Международного совещания по проблемам математического моделирования, программированию и математическим методам решения физических задач. Дубна, 1983.	3 р.50 к.
Д17-84-650	Труды III Международного симпозиума по избранным проблемам статистической механики. Дубна, 1984. /2 тома/	7 р.75 к.
Д11-85-791	Труды Международного совещания по аналитическим вычислениям на ЭВМ и их применению в теоретической физике. Дубна, 1985.	4 р.00 к.
Д13-85-793	Труды XII Международного симпозиума по ядерной электронике. Дубна, 1985.	4 р.80 к.
Д4-85-851	Труды Международной школы по структуре ядра. Алушта, 1985.	3 р.75 к.
Д3,4,17-86-747	Труды V Международной школы по нейтронной физике. Алушта, 1986.	4 р.50 к.
	Труды IX Всесоюзного совещания по ускорителям заряженных частиц. Дубна, 1984. /2 тома/	13 р.50 к.
Д1,2-86-668	Труды VIII Международного семинара по проблемам физики высоких энергий. Дубна, 1986. /2 тома/	7 р.35 к.

Заказы на упомянутые книги могут быть направлены по адресу: 101000 Москва, Главпочтамт, п/я 79. Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований.

Флеров Г.Н. и др.

18-87-598

Исследования загрязненности ампулированных лекарственных препаратов механическими микропримесями с помощью ядерных фильтров

Исследовалась загрязненность ампулированных препаратов механическими микропримесями с помощью ядерных фильтров. Установлено, что во всех проверенных лекарственных препаратах присутствуют посторонние механические микропримеси. Концентрация осколков стекла и пластика /в зависимости от материала упаковки/ колеблется в пределах 5000-30000 частиц на 1 мл. Показано, что ядерные фильтры являются эффективным средством очистки от примесей.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных реакций ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1987

Перевод Л.В.Пашкевич

Flerov G.N. et al.

18-87-598

Studies of Particulate Contamination of Injectable Solutions Using Nuclear Filters

The particulate contamination of injectable solutions was studied using nuclear filters. It has been established that particulate matter is present in all the solutions analyzed. The concentration of glass and plastic (depending on the container material) ranges from 5000 to 30000 particulates per 1 ml. It is shown that nuclear filters are an effective means for decontaminating injectable solutions.

The investigation has been performed at the Laboratory of Nuclear Reactions, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna 1987